

氏名	姚潤宏
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第19号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Maintaining Aging Hippocampal Function with Safe and Feasible Shaking Exercise in SAMP10 Mice 「運動が老化モデルマウスに及ぼす抗老化効果の検討」
指導教員	教授 山田晃司
論文審査委員	主査 教授 金田嘉清 副査 教授 田辺茂雄 教授 寺西利生

論文内容の要旨

目的：加齢は脳の海馬領域の神経細胞死を引き起こし、それが学習・空間認識の低下に影響を与える可能性があり、高齢者の健康と生活の質を脅かすことになる。適度な身体運動が高齢者の認知機能を改善できると考えられている。しかし、高齢者はロコモティブシンドロームと転倒恐怖感があるため活動量が低下する傾向にあり運動が困難である。本研究は先行研究に基づき、振盪刺激による運動療法がこれらに適していると考えた。加齢に伴う海馬領域の神経細胞に着目し、振盪刺激が脳の老化を予防する効果があるのではないかと考えた。

方法：SAMP10を24匹用いて、振盪刺激(shaking)群と対象(control)群に分類した。Shaking群は振盪運動を25週間継続して行った。Rotarod、Y-mazeの行動テストは16W、24W、32Wに実施した。最終運動後に脳を採取し、定法に従い処理後、抗ユビキチン抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、組織標本を作成した。

結果：Rotarodテストでは、24W(p<0.01)と32W(p<0.01)間でshaking群がより長い持続運動が観察された。また、shaking群では、24Wと32Wの運動持続時間が16Wより長かった(p<0.01)。Y-maze testでは、24Wにshaking群の進入回数が有意に多かった(p<0.05)。shaking群では、24Wにおける進入回数が16Wより有意に増加した(p<0.05)。また、24Wでは、shaking群の交替反応がより優れていた(p<0.05)。shaking群では、24Wの交替反応が16Wより更に高率に観察された(p<0.01)。脳組織標本を観察した結果、shaking群では海馬の歯状回領域(面積：p<0.01)とCA領域(面積：p<0.01)に細胞の抗老化現象が観察され、海馬全域でユビキチン陽性染色性が弱く、細胞面積が大きく、細胞数も多いことが明らかとなった。

考察：Shaking群がより優れた運動協調性を持つことは、振盪運動により運動スキルを身に付け、それがrotarod運動に反映され、運動スキルが積極的な転移したと考察した。

Y-maze testではshaking群がcontrol群より活動量が高く、実験中期では前期より活発となった。さらに、shaking群は空間認識機能が高く、実験中期では空間認識パフォーマンスが向上した。海馬の形態解析からは、shaking群は海馬歯状回CA領域で非機能的なタンパク質の蓄積、細胞の萎縮および細胞死を抑制することが明らかとなった。

結論：振盪運動はマウスの活動性を増強させ、脳へ影響を及ぼし学習と空間認知機能の年齢相関性の低下を抑制したと考える。海馬では振盪運動が非機能的なタンパク質の蓄積、細胞の萎縮や細胞死を抑制することが推察された。また、振盪運動は海馬のCA3とCA1領域の細胞の成長と再生を保護することにより老化を抑制し、空間認知機能の維持とCA2の制御機能の消失を防ぎ、マウスの空間記憶低下を抑制し海馬の学習機能を増強させた。

論文審査結果の要旨

老化促進モデルマウスに対して、独自に作製した振盪機器による運動負荷を与え、老化の遅延が生じるかについて、行動学的解析と海馬の組織学的解析によって検討した研究である。

研究結果から、振盪機器による運動負荷は、記憶形成の更新や将来を予測して行動を立案できる能力の改善、加齢に伴う認知障害の予防や学習機能の強化に寄与する可能性が示唆された。

本研究は、振盪機器による運動負荷が海馬機能に与える影響を、行動学的解析と組織学的解析から明らかにした独創性に富む研究であり、新たな治療法の考案に示唆を与えると考えられる。この研究成果は国際学術誌に採択されており、学位論文として十分な学術的価値を有すると考えられる。